

UNTERSUCHUNGEN
ZUM POSTOPERATIVEN VERLAUF NACH
OBERBAUCHOPERATIONEN UND ZUR
POSTOPERATIVEN INFEKTIONSPROPHYLAXE
MIT EINEM NEUEN
AMINOGLYCOSID — ANTIBIOTIKUM
SISOMICIN

Clemens Alfred Grüsser

1977

UNTERSUCHUNGEN
ZUM POSTOPERATIVEN VERLAUF NACH
OBERBAUCHOPERATIONEN UND ZUR
POSTOPERATIVEN INFEKTIONSPROPHYLAXE
MIT EINEM NEUEN
AMINOGLYCOSID — ANTIBIOTIKUM
SISOMICIN

Clemens Alfred Grüsser

Aus der Chirurgischen Poliklinik der
Universität München
Direktor: Professor Dr. med. F. Holle

UNTERSUCHUNGEN ZUM POSTOPERATIVEN VERLAUF NACH
OBERBAUCHOPERATIONEN UND ZUR POSTOPERATIVEN
INFEKTIONSPROPHYLAXE MIT EINEM NEUEN AMINOGLY-
COSID- ANTIBIOTIKUM (SISOMICIN)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung
der
Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der
Ludwig - Maximilians -Universität zu
München

vorgelegt von
Clemens Alfred Grüber
aus
Villingen
1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter :	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.77

Mein besonderer Dank gilt:

Meinem Doktorvater

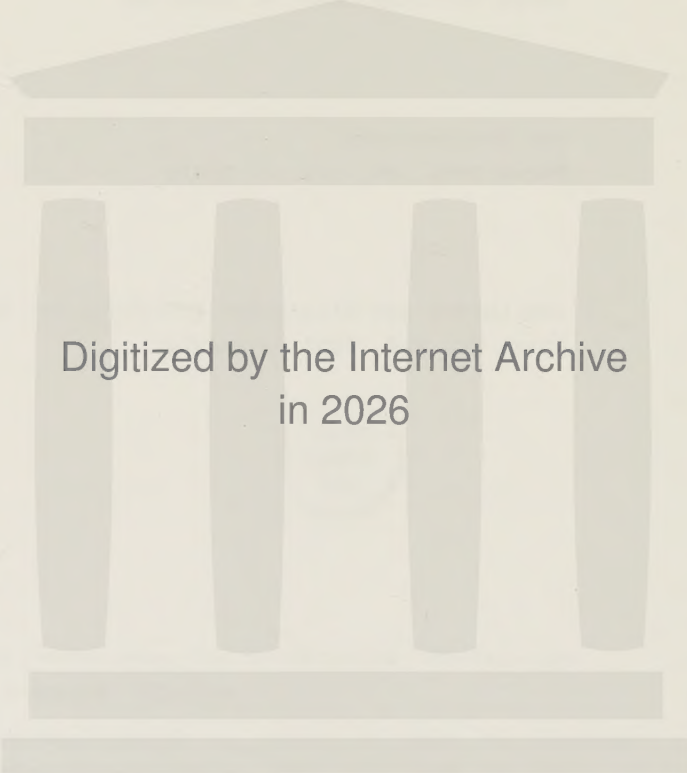
Herrn Prof. Dr. med. A. Doenicke

dem Koreferenten

Herrn Prof. Dr. med. F. Holle

dem Leiter der Klinischen Forschung der Bayer AG

Herrn Dr. med. Gerd Gruenwaldt



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinen Eltern zum Dank

Inhaltsverzeichnis

=====

A Einleitung

- I. Problemstellung
- II. Hinweis auf Prüfungsmethoden der modernen Pharmakologie
- III. Ziel der Untersuchungen

B Material

- I. Sisomicin
 - 1. Wirkstoff
 - 2. systematische Bezeichnung
 - 3. Strukturformel
 - 4. Summenformel und Molekulargewicht
 - 5. chemische Kurzbezeichnungen
- II. Darreichungsform

C Methodik

- I. Prüfklinik
- II. Prüfungsmethode und Dosierungen
- III. Auswahl der Patienten
- IV. Untersuchungen vor Behandlungsbeginn
 - 1. Anamnese
 - 2. Eingehende klinische Untersuchung
 - a) Status
 - b) hämatologische Untersuchungen
 - c) biochemische Serumuntersuchungen
 - d) Urinuntersuchungen
 - e) klinische Vestibularisprüfung und orientierende Hörprüfung
 - f) Audiometrie
 - g) praeoperative Routineuntersuchungen

- V. Gewinnung des Untersuchungsmaterials
für pharmakokinetische Untersuchungen
 - 1. Blutproben
 - 2. Urinproben

- VI. Verlaufsuntersuchungen während der
Behandlung
 - 1. tägliche Untersuchungen
 - 2. Kontrolluntersuchungen am dritten
und sechsten postoperativen Tag

- VII. Untersuchungen nach Abschluß der
Behandlung

- VIII. Methodik der Audiometrie-Untersuchungen

- IX. Mikrobiologische Bestimmungsmethoden

Ergebnisse

- I. Klinische Ergebnisse
 - 1. Patienten
 - 2. Gewicht -Dosis - Relation
 - 3. Lokalbefunde und subjektive
Beschwerden
 - 4. Klinische Allgemeinbefunde
 - 5. Kreislaufverhalten
 - 6. Körpertemperatur
 - 7. Ergebnisse der hämatologischen
und biochemischen Serumunter-
suchungen
 - 8. Ergebnisse der Audiometrie
 - 9. Ergebnisse der Elektrokardiographie

D - Fortsetzung

II. Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse

1. Serum

2. Urin

E Diskussion

F Zusammenfassung

G Literaturhinweise

A E i n l e i t u n g

=====

Sisomicin ist ein neues, wasserlösliches Antibiotikum aus der Aminoglycosid-Gruppe. Es wird aus Kulturen von *Mikormonospora inyoensis*, einer *Actinomyces* -Art gewonnen.

Dieses Antibiotikum ist chemisch dem Gentamicin C 1a, einer Komponente des Gentamicin-Komplexes, ähnlich und hat ein entsprechendes Wirkungsspektrum wie Gentamicin. Die antibakterielle Aktivität ist jedoch größer. (1)

So zeigte sich bei Infektionsversuchen u.a. an der Maus, daß Sisomicin hinsichtlich seiner Wirkung auf eine Reihe von Erregern (z.B. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylokokkus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*) gegenüber Gentamicin um das Doppelte oder mehr überlegen ist. (2, 3,5)

Aufgrund der besseren antimikrobiellen Wirksamkeit gegen Enterobakterien und einige gamnegative, lophotriche, ubiquitär vorkommende und in der Medizin als Farbstoffbildner bekannte Mikroorganismen (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*), die oft resistent gegenüber den bisher vorhandenen Antibiotika sind und die immer noch zu den "Problemkeimen" gehören, soll Sisomicin als parenteral angewendetes Antibiotikum im Anschluß an Oberbauchoperationen klinisch geprüft werden. (6)

Bei früheren Prüfungsverfahren von Arzneimitteln ging man nach den Tierversuchen direkt zum Test am Patienten über. Hierbei legte man besonderen Wert auf die Erforschung der pharmakologischen und toxikologischen Wirkung.

Heute wird, und das war auch bei Sisimicin der Fall, um die Gefahr zu vermeiden, die die frühere Methode mit sich brachte, das neue Pharmakon an gesunden Probanden im Hinblick auf Verträglichkeit und Pharmakokinetik getestet. (4)

Die Kenntnis der Kinetik, also der erreichbaren Serumspiegel und Ausscheidungsraten, der Verteilung und der eventuellen Kumulation, Addition oder Potenzierung eines neuen Arzneimittels, ist entscheidend für die Aussage über Wirkungen, Nebenwirkungen und therapeutische Breite. Erst nach erfolgreichem Abschluß dieser Untersuchungen darf man ein neues Pharmakon Patienten zum Zweck der Prüfung applizieren.

So zeigte die Pilot-Study der Firma Bayer AG, Wuppertal, 24 Stunden nach intramuskulärer Injektion von 0,5 g Sisomicin keine sicher verwertbaren, signifikanten Veränderungen des hämopoetischen Systems, der Urinzusammensetzung und der biochemischen Serumbefunde. (7)

Ziel dieser Arbeit war nun:

1. Prüfung der Verträglichkeit und der
Beeinflussung hämatologischer und bioche-
mischer Laborbefunde nach wiederholter,
intramuskulärer Injektion von Sisimicin
2. Bestimmung der Blutserumkonzentrationen
eine und sechs Stunden post injectionem
3. Bestimmung der Urinausscheidungsraten
4. Wirkung des Antibiotikums zur Verhinderung
von Infektionen nach größeren operativen
Eingriffen.

B M a t e r i a l

=====

I. Sisomicin

Sisomicin ist ein neues, wasserlösliches Antibiotikum aus der Aminoglykosid - Gruppe.

Es wird aus Kulturen von *Micromonospora inyoensis*, einer *Actinomyces*art gewonnen.

1. Der Wirkstoff liegt als Sulfat vor.

2. Systematische Bezeichnung:

Sisomicin enthält:

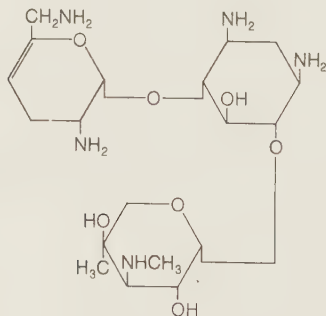
O - 2,6 - Diamino - 2 , 3, 4, 6 - tetradeoxy-

α - D - glycer - hex - 4 - enopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)-

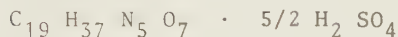
O - [3- deoxy - 4 -C - methyl - 3 - (methyl- amino) - β - L - arabinopyranosyl - (1 -6)] -

2 - deoxy - D - streptamine.

3. Strukturformel



4. Summenformel und Molekulargewicht:



Mol.-Gewicht 692,7 Sulfat
447,3 Base

5. Chemische Kurzbezeichnungen:

Sisomicin (USAN, JAMA 219, 613, 1972/

WHO - Chronicle 1971 , 143)

Rickamycin

Antibiotic 6640

BAY c 8990

SCH 13475

II. Darreichungsform:

Für die Prüfung wurden Ampullen der Partie
K 1 / 72 zu 2 ml verwendet, die 25 mg/ ml =
50 mg/ Ampulle Sisomicin (als Base berechnet,
in Form des Sulfats) , also eine 2,5 %ige
Lösung enthielten.

C Methodik

=====

I. Prüfkllinik

Die Prüfung des neuen, wasserlöslichen Antibiotikums aus der Aminoglycosid-Gruppe fand vom 27.4. 73 bis 30.9.73 an der Chirurgischen Poliklinik der Universität München, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Doenicke und Dr. Bartusch statt.

Die Anlage des Prüfplanes und die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Klinischen Forschung der Bayer AG, Wuppertal (Dr. Gruenwaldt).

II. Prüfungsmethode und Dosierungen

Die offene Prüfung an drei Patientengruppen erstreckte sich über sieben Behandlungstage. Jede dieser drei Gruppen bestand aus zehn Patienten, die ab dem ersten postoperativen Tag dreimal täglich 0,5 mg, bzw. 0,75 mg , bzw. 1,0 mg Sisomicin/ kg Körpergewicht im Abstand von 8 Stunden intramuskulär appliziert bekamen.

Die Tagesdosis betrug also bei:

Gruppe 1: 3x0,5 mg/kg KG = 1,5 mg /kg KG

Gruppe 2: 3x0,75mg/kg KG = 2,25mg /kg KG

Gruppe 3: 3x1,0 mg/kg KG = 3,0 mg /kg KG

III. Auswahl der Patienten

Ausgewählt wurden Patienten, die sich größeren, operativen Eingriffen unterziehen mußten. Die Patienten wurden über die Behandlung mit Sisomicin voll informiert und gaben ihre Einwilligung.

Ausgeschlossen wurden:

1. Patienten mit Nieren- oder Leberkrankheiten, cerebralen Schäden, cardialer Dekompensation oder anderen Erkrankungen, die die zu messenden Parameter beeinträchtigt hätten.
2. Patienten, bei denen einer oder mehrere der folgenden Laborwerte nicht der Norm entsprechen:
Kreatinin im Serum, Harnstoff- N i. S., SGOT, SGPT, alk. Phosph., Bilirubin, Urinbefunde (Eiweiß, Sediment).
3. Patienten, die zu allergischen Reaktionen neigten.
4. Patienten, bei denen Anamnese oder Befund auf eine Cochlearis- oder Vestibularis-funktionsstörung hinwies.
5. Patienten, die innerhalb des letzten Halbjahres mit oto- oder nephrotoxischen Medikamenten behandelt wurden (Gentamicin, Neomicin, Kanamicin, Streptomycin, Polymyxin, Colistin, Cephaloridin)

6. Patienten, die in den letzten 24 Stunden vor Behandlungsbeginn Antibiotika oder Chemotherapeutika erhalten hatten.
7. Gravide Patientinnen.
8. Patienten vor dem 21. Lebensjahr.

IV. Untersuchungen v o r Behandlungsbeginn

1. Anamnese:

Gezielte Fragen nach Nierenkrankheiten und allergischer Reaktionsplage sowie zur Gehör- und Vestibularis - Funktion.

2. Eingehende klinische Untersuchung mit Beurteilung von :

a) Status:

AZ, EZ, Haut und sichtbare Schleimhäute, Skleren, Pupillen auf L und C, Nystagmus, Ohren , Nase, Mundöhle, Zähne, Zunge, Rachen, Lymphknoten, Schilddrüse, Lunge, Herz, Puls, Blutdruck, Abdomen, Leber, Milz, Wirbelsäule, Gefäße, Extremitäten, Reflexe, Sensibilität, Gang, Vegetativum, Psyche, Körpergröße und Gewicht.

b) Hämatologische Untersuchungen:

Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten sowie Differentialblutbild.

c) Biochemische Serumuntersuchungen:

Kreatinin, Harnstoff-N, SGOT, SGPT, alk. Phosph., Ges. Bili, Natrium, Kalium und Blutzucker

d) Urinuntersuchungen:

Eiweiß, Zucker, Sedimente

e) Klinische Vestibularisprüfung (Nystagmus)
und orientierende Hörprüfung:

Gemessen wurde immer mit der gleichen Uhr
der Abstand Ohr Uhr, bei dem der Patient
das Ticken gerade noch, bzw. nicht mehr
hören konnte.

f) Audiometrie:

Die Audiogramme wurden an der Klinik für
HNO der Universität München erstellt.

g) Präoperative Routineuntersuchungen:

Röntgen, EKG

V. Gewinnung des Untersuchungsmaterials für
pharmakokinetische Untersuchungen

1. Blutproben:

5 ml Venenblut wurden entnommen:

um 7¹⁵_h, 8³⁰_h und 13³⁰_h, also 15 Minuten
vor der Morgeninjektion sowie eine und
sechs Stunden post primam injectionem.

Das Blut wurde anschließend zentrifugiert,
das Serum abgezogen und eingefroren.

2. Urinproben:

Vom Urin wurde ebenfalls eine Leerprobe von
etwa 20 ml vor der ersten Sisomicin-
Injektion gewonnen.

Am ersten, dritten und sechsten Behandlungs-
tag wurde der Urin 24 Stunden lang in folgen-
den Teilmengen gesammelt:

1. Sammelperiode von 8³⁰_h bis 16³⁰_h

2. Sammelperiode von 16³⁰_h bis 0³⁰_h

3. Sammelperiode von 0³⁰_h bis 8³⁰_h

Die Menge jeder dieser drei Sammelperioden wurde gemessen. Anschließend wurden etwa 10 ml entnommen und bis zur Aufarbeitung eingefroren.

VI. Untersuchungen während der Behandlung:

1. Tägliche Untersuchungen:

- a) Klinische Untersuchung zur Erfassung von Lokal- und Allgemeinreaktionen sowie subjektiven Beschwerden.
- b) Puls und Blutdruckmessung jeweils eine Stunde nach der Injektion.
- c) Nystagmusprüfung.
- d) Orientierende Hör- und Vestibularisprüfung.
- d) Urinuntersuchung auf Eiweiß, Zucker, Sediment.

2. Kontrolluntersuchungen am dritten und sechsten postoperativen Tag:

a) Hämatologische Untersuchungen:

Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten und Differentialblutbild.

b) Biochemische Serumuntersuchungen:

Kreatinin i. S., Harnstoff-N, SGOT, SGPT, alk. Phosph., Ges. Bilirubin, Natrium, Kalium und Blutzucker.

VII. Untersuchungen nach Abschluß der Behandlung:

Eingehende klinische Untersuchung der

Patienten wie unter C IV 2 a - g

VIII. Methodik der Audiometrie -Untersuchungen

Vor Beginn und 24-48 Stunden nach Abschluß der Behandlung wurden bei jedem Pat.

Atlasaudiogramme an der HNO-Klinik der Universität München abgeleitet.

Hierbei wurde die Hörfähigkeit des rechten und linken Ohrs in Dezibel (Db) für die Frequenzen von 64 bis 11584 Hertz (Hz) bestimmt.

Die Beurteilung erfolgte durch Herrn Dr. med. Hochgesand, HNO-Klinik der Universität München.

IX Mikrobiologische Bestimmungsmethoden:

Die Konzentrationsbestimmungen in Serum und Urin wurden nach " Standard Procedure for the Micorbiological Assay of SCHBAY, 13475 in Serum" und " Standard Procedure for the Microbiological Assay of SCHNAY, 13475 Substance, Pharmaceutical Dosage Forms and Urine " durchgeführt.

Nach dieser Vorschrift werden die Bestimmungen mit Testblättchen (Ø 12,7 mm) in Petrischalen auf Antibiotic Medium Nr. 11 gegen Staphylokokkus aureus ATCC 6538 P durchgeführt. Für jede Probe müssen mindestens sechs Einzelbestimmungen im Vergleich zu je sechs Referenzpunkten (1 m c g/ml) auf insgesamt 3 Platten angelegt werden.

Verdünnungen sind erforderlich, da nur gemessene Werte um 1 mcg/ml zur Auswertung kommen. Der Standard für die Serumbestimmungen für 0,5 - 0,75 - 1,0 mcg/ml wurde in gepooltem Humanserum, der Standard für die Urinbestimmungen in Phosphatpuffer pH 8,0 durchgeführt. (5)

Für die Erarbeitung der Standardkurse wurde reines Sisomicinsulfat verwendet. Bei zur Bearbeitung waren alle Proben bei 25 °C eingefroren.

D E r g e b n i s s e

=====

I. Klinische Ergebnisse

1. Patienten:

Mit dem neuen Aminoglycosid-Antibiotikum

(Sisomicin) wurden 30 Patienten

(Drei Gruppen a 10 Patienten) ab dem

1. postoperativen Tag behandelt.

Gruppe 1

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose
1	41	m	Ulcus duodeni
2	32	m	Ulcus duodeni
3	35	w	Ulcus ventri- culi et duodeni
4	59	w	Cholelithiasis
5	34	m	Ulcus duodeni
6	25	m	Ulcus duodeni
7	37	m	Ulcus duodeni
8	51	m	Ulcus duodeni
9	43	w	Ulcus duodeni
10	21	m	Ulcus duodeni

Gruppe 2

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose
11	37	w	Cholelithiasis
12	47	w	Choledocho- lithiasis
13	33	w	Dumping-Syndrom
14	33	m	Ulcera duodeni
15	44	m	Ulcus duodeni
16	58	m	Ulcus ventriculi
17	30	m	Ulcus duodeni
18	47	w	Ulcus ventri- culi et duodeni
19	50	m	Ulcus duodeni
20	50	w	Ulcus duodeni

Gruppe 3

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose
21	53	w	Ulcus pepticum jejuni
22	44	m	Colonfistel
23	28	m	Ulcus ventriculi
24	57	m	Carcinoma ventr.
25	51	w	Ulcus duodeni
26	43	w	Cholelithiasis
27	47	m	Colonfistel
28	67	w	Carcinoma ventr.
29	43	m	Ulcus duodeni
30	47	m	Carcinoma ventr.

Bei den 30 behandelten Patienten waren
17 Männer und 13 Frauen im Alter von 21 - 67 J.

Durchschnittsalter bei Gruppe 1: 37,8

max: 59 J., min.: 21 J.

Durchschnittsalter bei Gruppe 2: 42,9

max: 58 J., min.: 33 J.

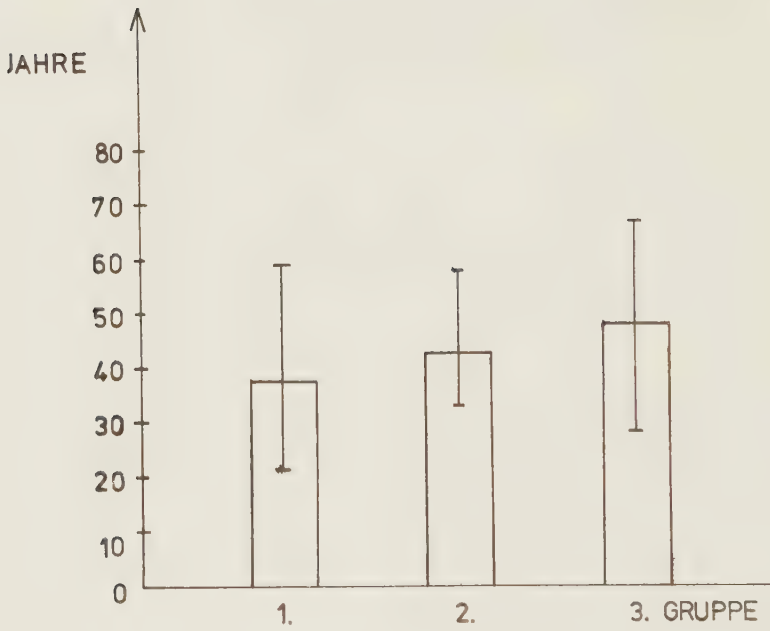
Durchschnittsalter bei Gruppe 3: 48,0

max: 67 J., min.: 28 J.

Alter der Patienten in Abbildung 1
graphisch dargestellt.

Abb.: 1

Alter der Patienten in Jahren



2. Gewicht - Dosis -Relation

Die drei Gruppen a 10 Patienten bekamen täglich drei intramuskuläre Injektionen, wobei eine Spritze

bei Gruppe 1 : 0,50 mg Sisomicin / kg KG

bei Gruppe 2 : 0,75 mg Sisomicin / kg KG

bei Gruppe 3 : 1,00 mg Sisomicin / kg KG

enthielt.

Werden die verabreichten Dosen auf das Körpergewicht der einzelnen Patienten umgerechnet, so ergeben sich folgende Einzel (ED), Tages (TD) - und Gesamtdosen (GD) in mg bzw ml:

Gruppe 1 = 0,50 mg/ kg KG

Pat.	KG kg	ED mg	ED ml	TD mg	TD ml	GD mg	GD ml
1	75,0	37,50	1,50	112,50	4,50	787,50	31,50
2	67,6	33,75	1,35	101,25	4,05	708,75	28,35
3	41,5	20,75	0,83	62,25	2,49	435,75	17,43
4	76,0	38,00	1,52	114,00	4,56	798,00	31,92
5	59,0	29,50	1,18	88,50	3,54	619,50	24,78
6	77,0	38,50	1,54	115,50	4,62	808,50	32,34
7	69,0	34,50	1,38	103,50	4,14	724,50	28,98
8	66,0	33,00	1,32	99,00	3,96	693,00	27,72
9	56,0	28,00	1,12	84,00	3,36	588,00	23,52
10	58,0	29,00	1,16	87,00	3,48	609,00	24,36
$\bar{x}$	64,5	32,25	1,29	96,76	3,47	677,25	27,09
max	77,0	38,50	1,54	115,50	4,62	808,50	32,34
min	41,5	20,75	0,83	62,30	2,49	435,75	17,43

Gruppe 2 = 0,75 mg/kg KG

Pat.	KG kg	ED mg	ED ml	TD mg	TD ml	GD mg	GD ml
11	75,0	56,25	2,25	168,75	6,75	1191,25	47,25
12	69,0	51,75	2,07	155,25	6,21	1086,75	43,47
13	53,0	39,75	1,59	119,75	4,77	838,25	33,39
14	70,0	52,50	2,10	157,50	6,30	1102,50	44,10
15	102,0	76,50	3,06	229,50	9,18	1606,50	64,26
16	69,0	51,75	3,07	155,25	6,21	1086,75	43,47
x 17	83,0	62,25	2,49	186,75	7,47	498,00	19,92
18	62,0	46,50	1,86	139,50	5,58	976,50	39,06
19	85,0	63,75	2,55	191,25	7,65	1338,75	53,55
20	72,0	54,00	2,16	162,00	6,48	1134,00	45,36
$\bar{x}$	74,0	55,50	2,22	166,36	6,66	1085,93	43,38
max	102,0	76,50	3,06	229,50	9,18	1606,50	64,26
min	53,0	39,75	1,59	119,75	4,77	498,00	19,92

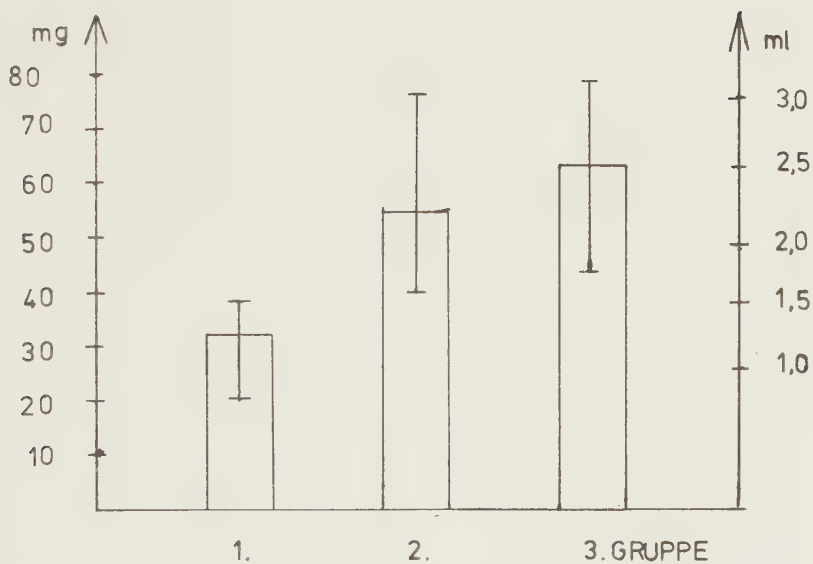
x Behandlung wurde wegen Allergie vorzeitig abgebrochen.

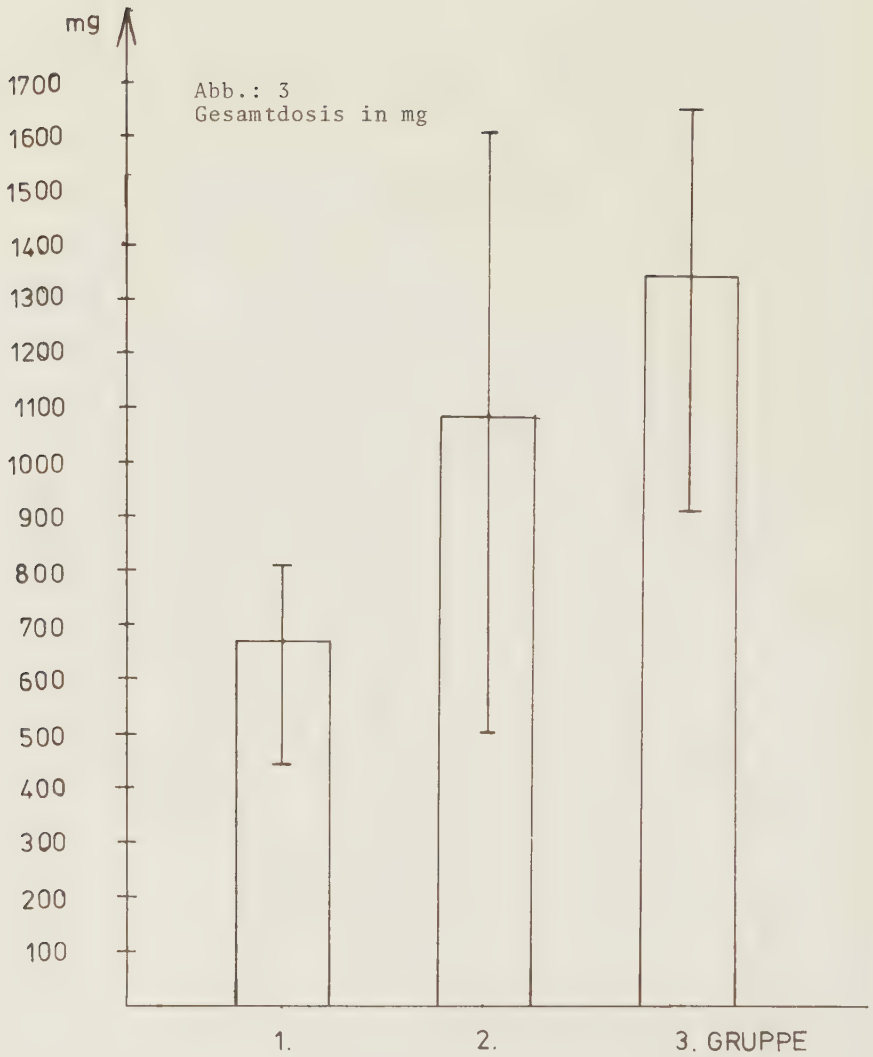
Gruppe 3 = 1,00 mg/kg KG

Pat	KG kg	ED mg	ED ml	TD mg	TD ml	GD mg	GD ml
21	64,0	64,00	2,56	192,00	7,68	1344,00	53,76
22	72,0	72,00	2,88	216,00	8,64	1512,00	60,48
23	57,0	57,00	2,28	171,00	6,84	1197,00	49,88
24	24,0	44,00	1,76	132,00	5,28	924,00	36,96
25	69,0	69,00	2,76	207,00	8,28	1449,00	57,96
26	64,0	64,00	2,56	192,00	7,86	1344,00	53,96
27	57,0	57,00	2,28	171,00	6,84	1197,00	49,88
28	67,0	67,00	2,68	201,00	8,04	1407,00	56,28
29	78,0	78,00	3,12	234,00	9,36	1638,00	65,52
30	67,0	67,00	2,68	211,00	8,04	1407,00	56,28
$\bar{x}$	63,9	63,90	2,56	191,70	7,67	1341,90	55,10
max	78,0	78,00	3,12	234,00	9,36	1638,00	65,52
min	44,0	44,00	1,76	132,00	5,28	924,00	36,96

Abb.: 2

Einzelosis in mg bzw. ml





3. Lokalbefunde und subjektive Beschwerden:

Die lokale Verträglichkeit von Sisomicin nach wiederholten intramuskulären Injektionen war sehr gut. Am Ort der Injektionen kam es mit Ausnahme von Patient 17 zu keinerlei feststellbaren Veränderungen.

Bei Patient 17 zeigte sich am dritten Behandlungstag nach der Morgeninjektion (7³⁰h) ein flächenhaftes, unscharfes, nicht schuppendes und nicht juckendes Exanthem. Von dieser Hautveränderung waren vorwiegend das Gesäß, die Innenseiten der Oberschenkel und die Volarseite beider Unterarme betroffen. Dieses Exanthem war bis zur zweiten Injektion (15³⁰h) fast nicht mehr sichtbar. Nach der zweiten Spritze traten dann die oben beschriebenen Hautveränderungen erneut auf. Daraufhin wurde das Medikament abgesetzt, und der Pat. nach der Entlassung aus der Chirurgischen Poliklinik in die Dermatologische Klinik zur Testung geschickt.

In der Prick-Testung waren Sisomicin, Refobacin und Binotal negativ.

In der Intracutan-Testung waren Sisomicin und Refobacin pos.,

Eine Testung auf Penicillin konnte in der Dermatologischen Klinik zu einem späteren Zeitpunkt leider nicht mehr durchgeführt werden, da man den Patienten zu dieser Spezialuntersuchung in der Hautklinik nicht mehr bewegen konnte.

Überspannungs- oder Druckgefühl, Schmerzen, Beschwerden beim Liegen, Sitzen, Gehen oder Beschwerden an der Injektionsstelle klagte keiner der dreißig Patienten.

Schwindelgefühl (Drehschwindel) für ein bis zwei Tage wurde von drei Patienten (Pat. 16, 20 - jeder erhielt eine Dosis von 0,75 mg/kg KG) angegeben. Bei Pat. 16 und 18 trat auch kurzzeitiges Ohrensausen auf. Dieses Schwindelgefühl und das Ohrensausen dürften orthostatischer Natur sein. Man darf sie als Folge der Operation und der dadurch bedingten Bett-ruhe auffassen.

4. Klinische Allgemeinbefunde:

Die Befunde bei den klinischen Untersuchungen (AZ, EZ, Haut und sichtbare Schleimhäute, Skleren, Pupillen auf L und C, Ohren, Nase, Mundhöhle, Zähne, Zunge, Rachen, Lymphknoten, Schilddrüse, Lunge, Herz, Puls, Blutdruck, Abdomen, Leber , Milz, Wirbelsäule, Gefäße, Extremitäten, Reflexe, Sensibilität, Gang, Vegetativum und Psyche) waren bei allen Kontrollen im Vergleich zu den Ausgangsbefunden unverändert.

Allergische Reaktionen oder sonstige Allgemeinreaktionen wurden mit Ausnahme der unter D - I - 3 schon beschriebenen Vorfälle bei Patient 17 sonst nicht beobachtet.

Täglich wurden - eine Stunde nach der Morgeninjektion - klinische Kontrollen des XIII. Hirnnerven durchgeführt (Nystagmus und orientierende Hörprüfung). Nystagmus wurde bei keinem Patienten beobachtet. Vorübergehende Hörschwankungen bei der orientierenden Hörprüfung dürften mit dem täglich wechselnden, subjektiven Allgemeinzustand der Patienten konform gehen.

Bronchopneumonische Komplikationen, die postoperativ nicht allzu selten schon aufgetreten sind, wurden mit Ausnahme bei Patient 1 nicht beobachtet. Bei dem erwähnten Patienten - Dosis betrug 0,50 mg / kg KG - kam es am 4. postoperativen Tag zu einer Anschoppung im rechten Lungenunterfeld im Sinne einer bronchopneumonischen Infiltration. Grund für diese Pneumonie dürfte u.a. schlecht Mitarbeit bei der Atemgymnastik gewesen sein. Außerdem war die Dosis für die Behandlung einer Pneumonie offensichtlich nicht ausreichend.

5. Kreislaufverhalten:

Nach Injektionen von Sisomicin in täglichen Dosen von 1,50 mg, 2,25 mg und 3,00 mg /kg KG kam es zu keinerlei schwerwiegenden Kreislaufreaktionen wie Schock oder Kollaps. Blutdruck und Pulswerte sind in folgenden Tabellen wiedergegeben

Blutdruck- und Pulswerte bei Gruppe 1

Pat.	vor Beginn		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	nach Behandlungsende
1	RR	130/80	130/70	120/70	120/70	120/80	110/70	120/80	140/70	120/80
	Puls	72	132	108	88	100	88	84	100	92
2	RR	115/65	120/90	110/80	120/70	110/70	120/80	120/80	115/70	110/70
	Puls	88	120	104	92	88	80	84	80	80
3	RR	120/80	120/70	120/80	110/80	120/80	115/80	120/80	120/80	110/70
	Puls	72	76	72	76	80	92	80	84	88
4	RR	120/80	120/70	120/70	130/80	120/75	125/70	120/70	120/75	120/70
	Puls	72	84	84	84	80	84	88	84	80
5	RR	120/80	130/90	125/85	120/80	130/85	125/80	120/80	120/80	120/75
	Puls	80	120	116	84	72	88	84	84	80
6	RR	135/90	130/90	130/90	125/90	120/90	125/90	120/90	120/90	120/90
	Puls	72	92	64	96	96	80	80	84	84
7	RR	120/85	130/90	125/85	120/80	120/80	120/70	120/70	120/70	120/70
	Puls	76	92	96	84	88	80	72	68	72
8	RR	130/85	130/80	130/70	125/70	110/75	115/60	120/65	130/70	115/60
	Puls	76	92	92	72	84	72	84	80	76
9	RR	120/85	130/85	120/85	120/80	125/75	120/80	140/90	120/75	120/80
	Puls	72	96	88	88	84	84	88	80	84
10	RR	110/75	140/100	130/85	120/80	120/80	110/75	115/70	115/70	120/80
	Puls	60	84	72	72	92	84	76	84	72
Σ	RR	123/80	180/83	123/80	121/87	119/79	118/75	121/77	122/75	117/74
	Puls	74	98	89	83	86	83	82	82	80

Blutdruck- und Pulswerte bei Gruppe 2

Pat.	vor Beginn	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	nachher
11	RR 110/70 Puls 64	120/65 84	110/75 80	130/80 88	120/85 72	120/80 80	120/75 88	110/70 80	120/70 80
12	RR 130/80 Puls 76	130/85 88	130/85 80	135/85 80	140/90 88	140/90 88	140/90 80	140/90 92	130/80 84
13	RR 100/60 Puls 68	130/80 88	110/60 84	120/70 84	120/80 80	110/60 68	100/60 76	90/60 76	100/60 76
14	RR 130/80 Puls 68	130/80 88	130/70 88	130/70 80	130/70 84	135/70 84	115/70 72	120/65 68	120/70 72
15	RR 130/80 Puls 80	120/70 88	130/70 88	125/70 84	125/70 80	120/65 92	110/60 88	130/70 88	120/70 100
16	RR 120/70 Puls 76	110/65 68	120/70 76	130/80 68	115/70 60	120/70 68	115/60 60	120/70 64	110/70 64
17	RR 120/80 Puls 68	130/85 84	120/80 60	120/80 84	Die Behandlung wurde vorzeitig abgebrochen				
18	RR 110/60 Puls 72	120/76 120	140/70 116	110/70 116	110/60 126	110/70 104	110/70 88	110/70 92	111/70 104
19	RR 130/70 Puls 60	150/85 64	120/70 68	120/70 68	130/70 68	120/70 64	130/70 68	140/70 64	120/80 64
20	RR 120/70 Puls 88	140/90 135	140/90 104	130/80 108	130/80 88	130/80 92	110/80 84	120/75 84	110/70 93
$\bar{x}$	RR 120/72,0 Puls 72,0	128/78,0 90,7	125/74,0 84,4	125/75,5 86,0	124/75,0 82,9	123/73,0 82,2	116/70,5 78,2	120/71,1 78,7	115/71,1 81,8

Blutdruck- und Pulswerte bei Gruppe 3

Pat.	vor Beginn	1. Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	nachher
21	RR	120/80	110/85	20/80	130/65	120/70	120/80	110/70	105/65
	Puls	76	84	120	100	88	108	108	100
22	RR	140/90	110/70	120/70	120/70	120/75	110/70	120/70	120/70
	Puls	84	92	96	80	88	100	84	88
23	RR	130/80	130/90	130/80	120/70	120/70	120/75	120/70	115/60
	Puls	84	84	84	60	68	64	92	64
24	RR	130/85	105/70	130/70	120/70	120/70	125/70	110/70	100/60
	Puls	92	100	134	112	104	108	108	100
25	RR	125/70	110/65	120/70	120/70	120/70	120/75	110/70	110/70
	Puls	68	88	88	80	88	80	80	72
26	RR	110/75	130/70	110/70	110/70	110/70	110/70	110/70	110/65
	Puls	84	84	88	88	88	80	80	84
27	RR	115/85	100/70	100/70	100/70	100/70	110/75	120/80	115/85
	Puls	88	80	80	88	84	80	88	92
28	RR	130/80	190/100	150/80	130/80	120/80	120/80	120/80	135/90
	Puls	68	92	92	84	72	76	68	72
29	RR	150/90	130/80	120/85	120/85	130/80	130/85	130/80	130/80
	Puls	80	64	84	84	76	72	64	72
30	RR	120/85	130/85	130/85	120/85	120/85	120/80	120/85	120/80
	Puls	84	116	112	88	120	112	88	96
$\bar{x}$	RR	127/82,0	124/78,5	123/76,0	119/73,5	118/74,0	118/76,0	117/74,5	115/71,5
	Puls	80,8	88,4	97,8	88,8	86,8	89,2	83,2	86,8

Zu signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks ist es unter der Sisomicin-Behandlung nicht gekommen. Die vorwiegend an den ersten Behandlungstagen aufgetretenen Blutdruckerhöhungen (z. B. bei Pat. 10, 20, 23, 28) dürften mit der Operation in Zusammenhang stehen, da sich deren Werte nach dem 4. bis 5. postoperativen Tag wieder normalisiert, bzw. die Ausgangswerte erreicht hatten.

Ein ähnliches Erscheinungsbild zeigten die Pulsfrequenzen. Auch hier läßt sich keine Beziehung zur Gabe von Sisomicin erkennen.

6. Körpertemperatur

Die axillar (1 Std. vor und 6 Std. nach der Morgeninjektion) gemessenen Körpertemperaturen gehen aus den folgenden Tabellen hervor

Körpertemperatur 1 Std. vor und 6 Std. post primam injectionem bei Gruppe 1

Pat.	Std.	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	nachher
1	-1	36,8	38,0	37,6	36,9	36,8	36,8	38,2	38,2	37,9
	+6	37,0	37,8	37,3	37,6	37,6	37,5	37,0	39,2	37,4
2	-1	36,8	37,6	37,5	37,2	37,3	37,1	37,1	37,2	37,2
	+6	37,2	37,4	37,4	37,5	37,7	37,3	37,2	37,2	36,9
3	-1	36,6	37,6	37,1	37,3	37,0	37,3	37,2	37,3	37,0
	+6	36,8	37,3	37,4	37,4	37,0	37,9	37,3	37,0	36,8
4	-1	37,0	37,2	36,9	37,0	37,7	38,0	38,2	37,3	37,2
	+6	36,8	37,6	37,6	37,1	37,5	38,6	38,0	38,0	37,0
5	-1	37,0	38,6	37,4	36,7	37,8	37,2	36,7	37,2	37,0
	+6	37,0	38,6	36,5	36,9	38,0	37,2	37,2	37,3	37,5
6	-1	36,7	37,6	36,9	37,3	37,0	37,0	37,0	36,8	36,7
	+6	37,0	37,8	36,9	37,6	37,0	37,3	37,0	37,0	36,9
7	-1	36,6	37,6	36,7	37,1	37,1	36,8	36,4	36,7	36,8
	+6	36,7	37,4	37,6	37,0	37,0	36,6	36,6	36,8	36,8
8	-1	36,9	37,7	37,2	36,5	37,3	36,9	37,0	37,0	37,2
	+6	36,8	37,4	36,7	36,2	37,2	36,4	36,5	36,9	37,2
9	-1	36,8	37,9	37,3	37,3	37,1	37,2	37,3	37,6	37,0
	+6	36,7	38,1	37,8	37,8	37,5	37,4	37,2	37,8	37,6
10	-1	36,4	37,5	36,6	36,4	36,9	37,2	37,0	37,2	37,0
	+6	36,9	36,8	37,3	37,2	37,0	36,8	36,9	36,6	37,6
$\bar{x}$	-1	36,74	37,73	37,12	36,97	37,19	37,15	37,21	37,25	36,80
	+6	36,90	37,62	37,25	37,23	37,35	37,30	37,09	37,38	36,60

Körpertemperatur 1 Std. vor und 6 Std. post primam injectionem bei Gruppe 2

t:

Pat	Std.	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	nachher
11	-1	36,8	37,2	37,2	37,9	37,0	37,0	37,4	37,2	37,0
	+6	36,9	37,8	38,0	37,2	37,6	37,3	37,2	37,3	37,2
12	-1	37,1	37,8	37,2	37,2	37,6	37,1	37,2	37,0	37,4
	+6	36,8	38,3	37,4	37,5	37,4	37,5	37,7	37,3	37,6
13	-1	37,1	38,0	37,2	37,8	37,8	37,1	37,2	37,2	37,3
	+6	37,2	37,3	37,7	37,4	37,8	37,7	37,2	37,5	37,4
14	-1	36,7	37,7	37,5	37,1	36,4	37,0	36,7	36,6	36,0
	+6	36,8	38,0	36,8	37,4	36,8	37,4	37,0	37,2	36,8
15	-1	37,2	37,2	37,7	37,5	37,2	37,5	37,3	37,5	37,1
	+6	37,2	37,8	37,9	37,2	37,8	37,8	37,1	38,3	37,2
16	-1	36,7	37,0	36,7	37,7	37,0	37,0	36,5	36,4	36,5
	+6	36,6	37,0	37,0	36,5	36,0	37,6	37,5	37,1	36,8
17	-1	36,8	37,7	36,8	37,3					
	+6	37,1	37,5	37,4	37,4	Die Behandlung wurde vorzeitig abgebrochen				
18	-1	36,7	38,3	37,4	37,1	37,1	37,4	37,8	37,8	37,6
	+6	36,8	37,7	37,1	37,2	37,1,	37,4	38,1	37,9	37,5
19	-1	36,6	37,9	37,8	37,0	37,0	36,8	36,9	36,9	36,5
	+6	36,9	37,3	37,3	36,8	36,8	36,2	36,9	37,0	37,0
20	-1	37,0	37,4	37,6	37,4	38,1	37,9	37,5	37,6	37,5
	+6	38,2	38,4	37,9	37,8	37,8	38,2	37,8	37,9	38,1
$\bar{x}$	-1	35,88	37,62	37,31	37,40	37,24	37,20	37,17	37,13	36,67
	+6	37,07	37,82	37,48	37,24	37,23	37,46	37,39	37,50	36,89

Körpertemperatur 1 Std. vor und 6 Std. post primam injectionem bei Gruppe 3

Pat.	Std	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	nachher
21	-1 +6	37,1 37,2	37,3 39,4	36,4 37,3	37,3 37,9	37,6 38,0	38,5 38,6	37,8 38,2	38,7 38,7	38,6 38,6
22	-1 +6	36,8 36,9	38,0 37,0	36,8 36,8	36,7 37,3	36,9 37,8	38,3 38,3	37,1 37,3	37,1 37,7	37,8 38,1
23	-1 +6	36,4 36,4	37,4 37,0	36,9 36,8	36,8 36,7	36,7 36,7	37,1 36,4	37,4 36,2	37,2 36,9	36,2 37,3
24	-1 +6	36,8 36,4	37,0 36,9	37,3 38,2	38,2 38,3	36,9 36,6	37,4 36,9	38,7 38,6	37,3 37,6	37,2 37,7
25	-1 +6	36,4 37,3	36,7 37,7	38,2 37,8	38,2 37,2	37,7 37,6	37,7 37,6	37,1 37,6	37,7 37,3	37,0 37,4
26	-1 +6	36,3 37,0	37,7 37,8	37,5 37,6	37,4 37,6	37,2 37,6	36,6 37,8	37,2 37,7	36,8 37,0	37,8 -
27	-1 +6	36,7 -	38,0 36,7	36,9 35,5	36,7 36,7	36,7 36,5	36,7 36,4	36,3 36,6	35,6 36,3	36,5 36,4
28	-1 +6	36,8 37,1	37,3 37,8	37,2 36,8	37,2 37,0	37,1 37,8	37,0 37,5	36,5 36,8	37,2 37,5	37,5 37,2
29	-1 +6	36,3 36,6	36,5 36,3	36,1 36,4	36,9 36,5	36,2 36,2	36,6 36,4	36,3 36,5	36,3 36,5	36,3 36,6
30	-1 +6	36,9 36,8	37,3 37,1	37,6 37,1	37,3 38,4	39,5 39,7	38,2 37,3	38,5 37,3	37,6 37,0	37,0 37,5
$\bar{x}$	-1 +6	36,65 36,86	37,32 37,37	37,10 37,03	37,27 37,36	37,25 37,46	37,41 37,32	37,29 37,29	37,15 37,26	36,80 37,00

Ein Einfluß von Sisomicin auf die Körpertemperaturen ist aus diesen Werten nicht zu ersehen. Die etwas höheren Mittelwerte der ersten Behandlungstage dürften in Zusammenhang mit den Operationen stehen.

7. Ergebnisse der haematologischen und biochemischen Serumuntersuchungen.

Postoperative Kontrollwerte von Hb, Hk, Ery, Thrombo , Leuko zeigen immer eine gewisse Veränderung zu den präoperativen Ausgangswerten.

Dies war auch bei den Laborwerten dieser Studien auffällig.

Aus den folgenden Tabellen sind die Mittelwerte von Hb, Hk, Ery, Thrombo und Leuko der einzelnen Gruppen ersichtlich:

Dosis 1,50 mg/kg KG /Tag Mittelwerte

	Hb g%	Hk %	Ery Mill/mm ³	Leuko mm ³ x100	Thrombo mm ³ x 1000
vorher	15,23	44,10	4,78	69,00	175,00
3. Tag	13,45	41,10	4,18	89,20	159,63
6. Tag	12,69	37,38	3,99	95,63	186,75
nachher	13,16	39,25	4,24	91,11	217,33

Dosis 2,25 mg/kg KG /Tag Mittelwerte

	Hb g%	Hk %	Ery Mill/mm ³	Leuko mm ³ x100	Thrombo mm ³ x1000
vorher	14,73	43,60	4,43	66,89	169,00
3.Tag	12,29	40,64	3,85	77,78	145,00
6.Tag	11,45	37,42	3,66	79,63	192,86
nachher	12,32	38,42	3,96	73,89	176,63

Dosis 3,0 mg/kg KG / Tag

Mittelwerte

	Hb g%	Hk %	Ery Mill/mm ³	Leuko mm ³ x100	Thrombo mm ³ x1000
vorher	14,44	42,75	4,23	64,40	194,30
3. Tag	12,58	36,61	3,65	110,60	169,67
6. Tag	11,94	34,90	3,50	92,70	217,50
nachher	12,16	36,83	3,54	89,60	244,11

Dosis 1,50 mg/kg KG/Tag

Mittelwerte

	Krea mg%	Harnst.-N mg%	SGOT mU/ml	SGPT mU/ml	alk.P. mU/ml	Bili mg%	BZ mg%	Natrium mval/l	Kalium mval/l
vorher	0,91	11,70	13,90	13,20	26,00	0,65	75,50	140,50	3,99
3. Tag	0,87	11,20	11,80	11,56	26,87	0,99	91,20	140,10	3,85
6. Tag	1,06	14,63	9,00	8,29	26,29	1,10	78,43	142,63	3,86
nachher	0,93	15,89	13,20	12,11	30,50	0,61	97,00	138,67	4,35

Dosis 2,25 mg/kg KG/Tag

Mittelwerte

	Krea mg%	Harnst.-N mg%	SGOT mU/ml	SGPT mU/ml	alk.P. mU/ml	Bili mg%	BZ mg%	Natrium mval/l	Kalium mval/l
vorher	1,01	12,90	9,50	6,60	23,40	0,87	81,56	140,60	4,33
3. Tag	1,08	13,39	10,00	10,44	21,38	1,03	76,67	142,78	3,80
6. Tag	1,14	12,50	16,90	5,38	28,50	1,02	86,96	141,56	3,81
nachher	0,97	11,06	14,00	12,88	35,14	0,49	45,43	142,25	4,11

Dosis 3,0 mg/kg KG/Tag Mittelwerte

	Krea mg%	Harnst.-N mg%	SGOT mU/ml	SGPT mU/ml	alk.P. mU/ml	Bili mg%	BZ mg%	Natrium mval/l	Kalium mval/l
vorher	0,86	14,80	17,60	17,90	39,30	0,62	87,33	141,70	4,21
3. Tag	1,04	14,90	14,50	15,00	34,89	0,90	111,86	138,10	4,00
6. Tag	0,98	15,22	24,00	17,89	45,11	0,90	106,86	139,80	3,99
nachher	0,95	15,10	17,33	27,67	51,71	0,66	111,20	139,10	4,52

In einigen Fällen fanden sich vermehrte alk. Phosph., erhöhte SGOT und SGPT - und Bilirubin-Werte (z. B. bei Pat.11, 12, 28,30)

Diese Unterschiede dürften mit dem Krankheitsbild bzw mit den durchgeführten Operationen wie z. B. Cholecystektomien, Carcinoma ventriculi etc. zusammenhängen. Als Folge der Sisomicinbehandlung können die Schwankungen dieser Laborwerte somit nicht gesehen werden.

8. Ergebnisse der Audiometrie

In den nächsten Tabellen finden sich Kopien einiger Audiogramme.

Das erste Audiogramm wurde jeweils vor Behandlungsbeginn angefertigt. Eine Kontrolle fand 24 -48 Stunden nach Ende der Sisomicin-Behandlung statt. Lediglich bei einem der dreißig Patienten (Pat. 15) zeigte sich im Kontrollaudiogramm ein geringgradiger Hörverlust von 10 Db bei 2000 Hz. Erwähnenswert ist außerdem, daß dieser Patient an den ersten beiden postoperativen Tagen zum Sisomicin (Tagesdosis 229,5 mg) irrtümlicherweise noch zweimal 80 mg/die Sulmicin erhielt. Schwindelgefühl und Ohrensausen gab der Pat. während der 7tägigen Behandlung nicht an. Auch Nystagmus konnte nicht festgestellt werden.

Keiner der behandelten Patienten hatte subjektiv den Eindruck einer geringeren Hörfähigkeit.

Bei vier Patienten (Pat. 12,14,16 und 26) wurde im Hochtonbereich eine Hörverbesserung bis zu 30 Db registriert, bzw. eine geringgradige Steigerung der Schalleitung im Anschluß an die Behandlung festgestellt.

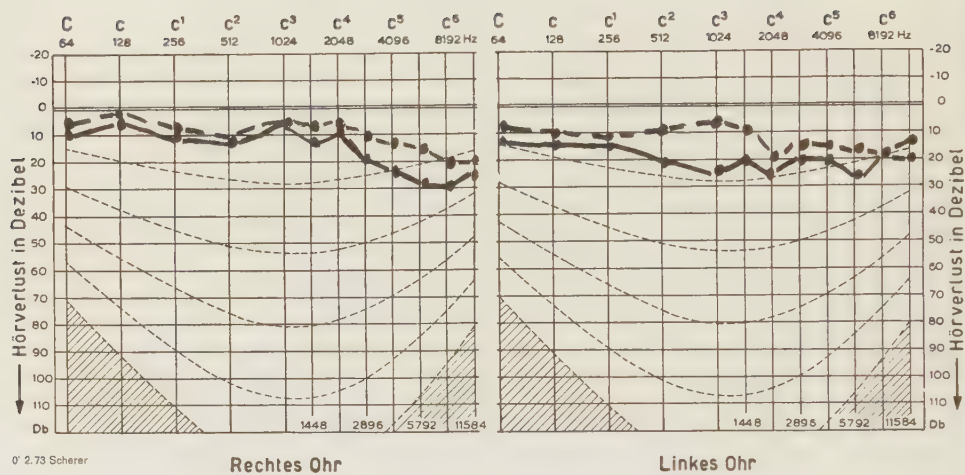
Dieser unterschiedliche Verlauf der Hörkurven könnte evtl. damit erklärt werden, daß die Audiogramme vor und nach der Behandlung von zwei verschiedenen Audiologen angefertigt wurden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei diesen dreißig Patienten nur einmal (Pat. 15) eine Hörverschlechterung beobachtet wurde. Bei den restlichen 29 Pat. konnten keine negativen Beobachtungen registriert werden.

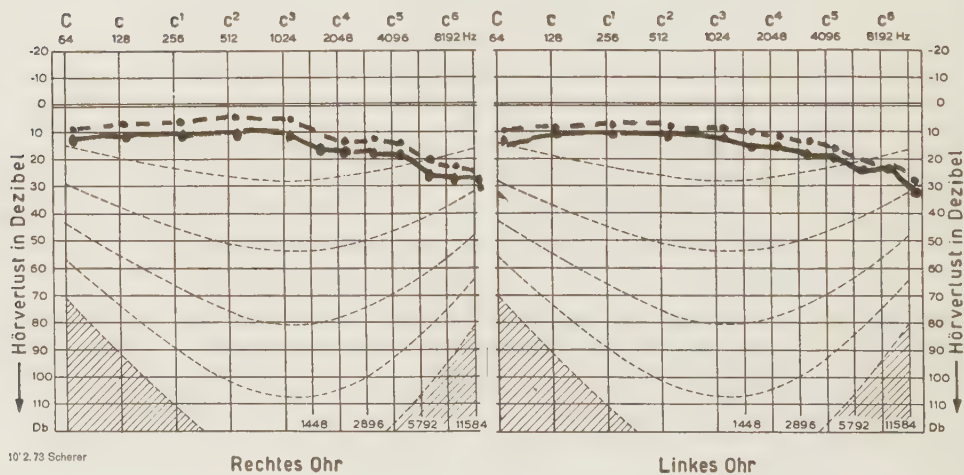
Pat. 11

- 40 -

18.6.73



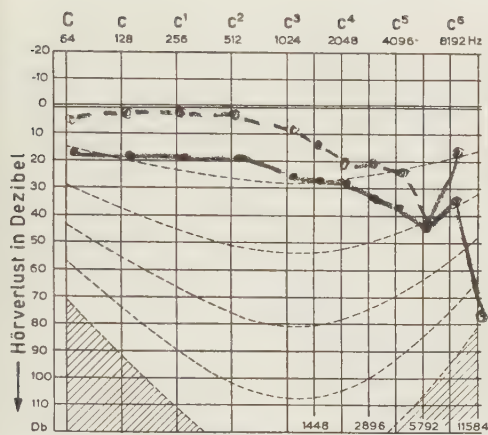
26.6.73



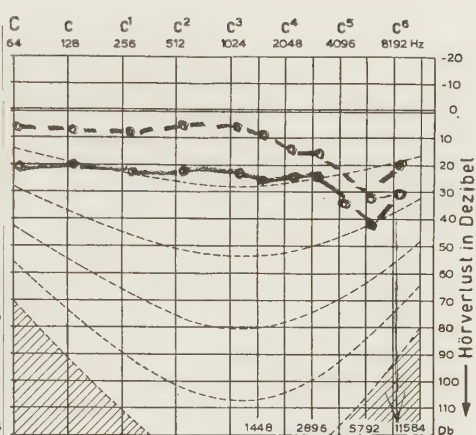
Pat. 16

- 41 -

5.7.73

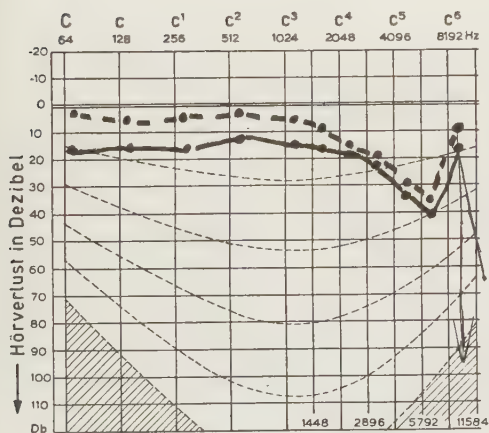


Rechtes Ohr

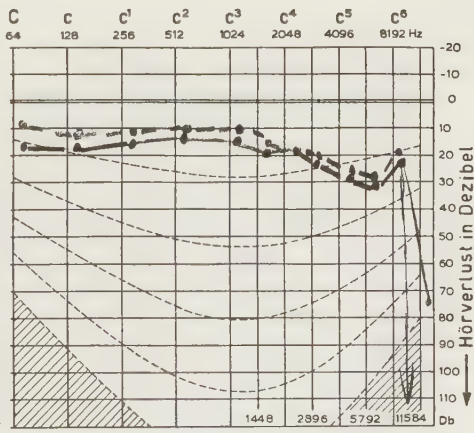


Linkes Ohr

19.7.73



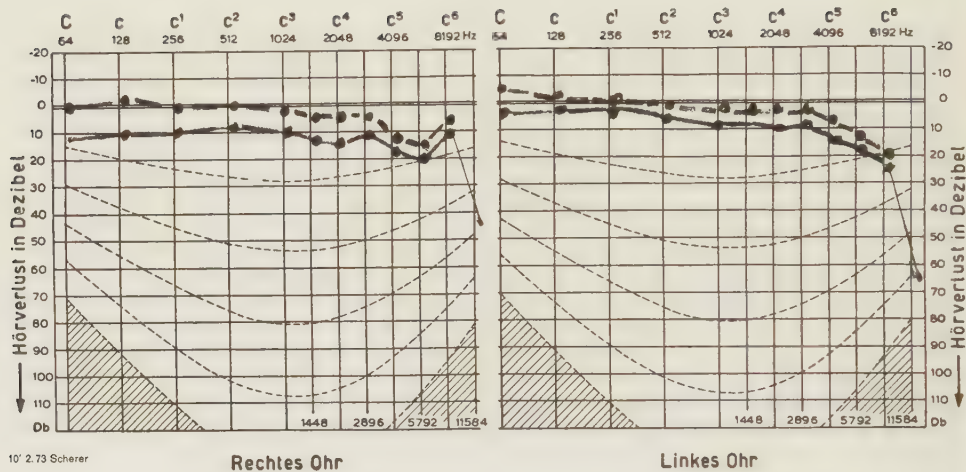
Rechtes Ohr



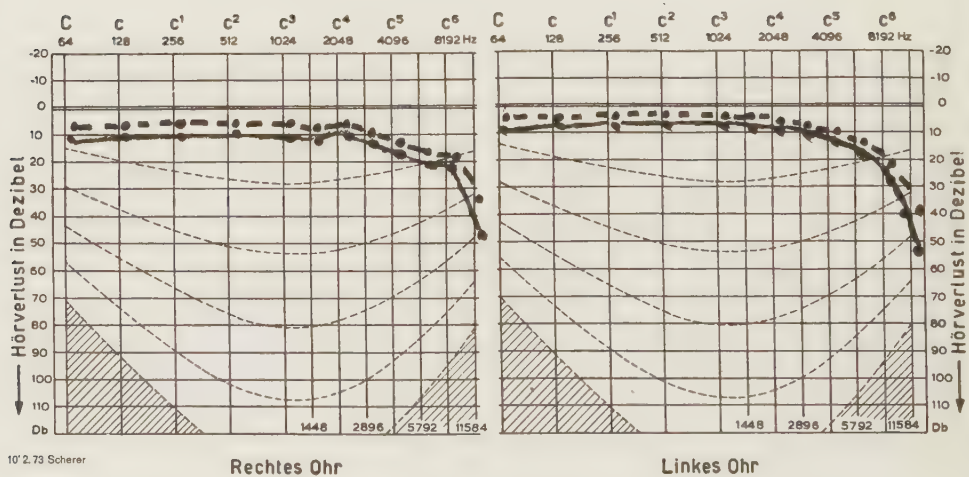
Linkes Ohr

Pat.14
3.773

- 42 -

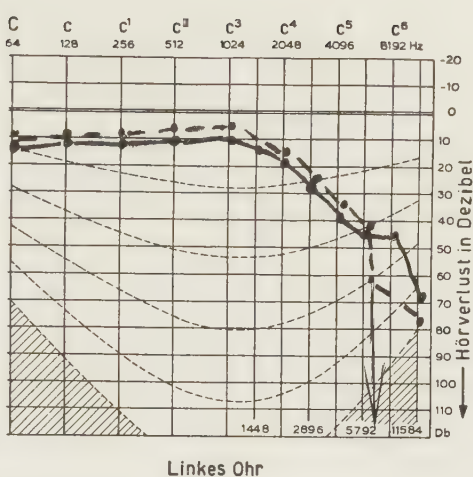
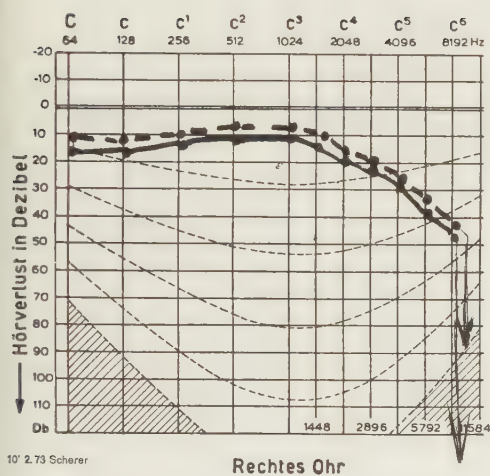


13.773

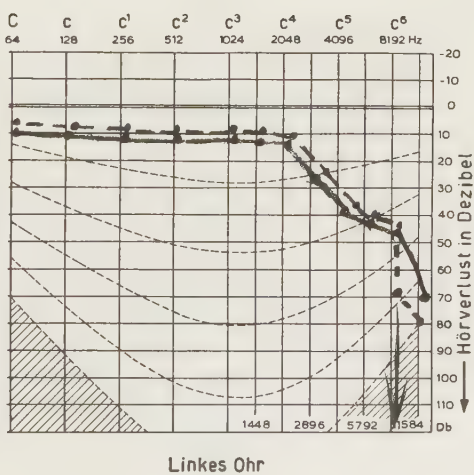
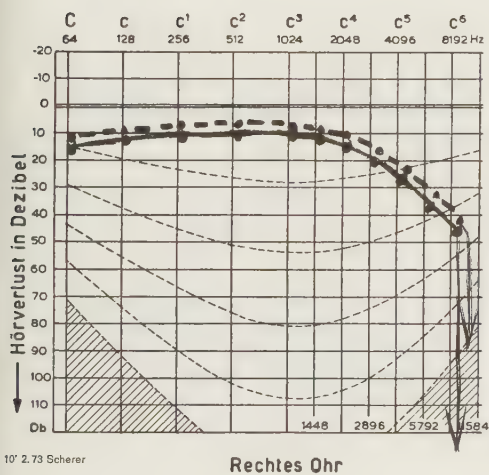


Pat. 5
24.5.73

- 43 -



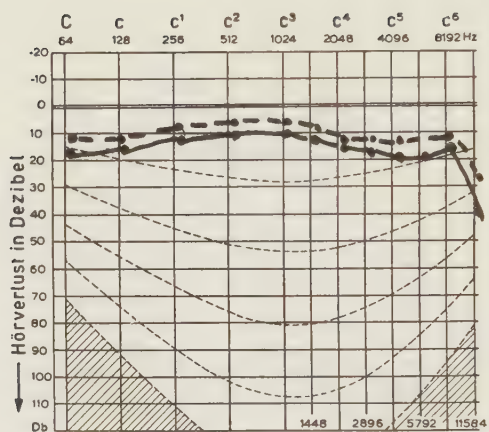
12.6.73



Pat. 6

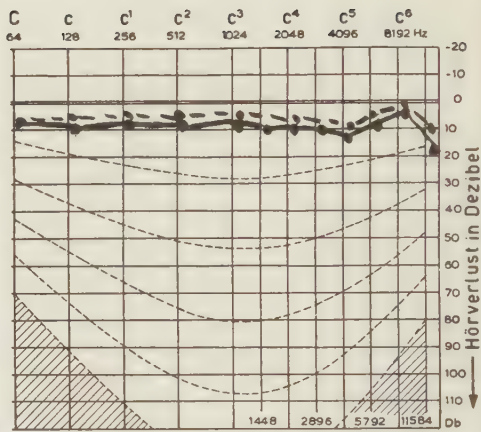
24,5.73

-44-



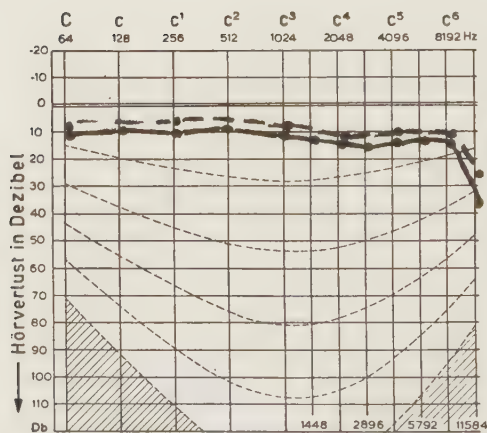
10' 2.73 Scherer

Rechtes Ohr



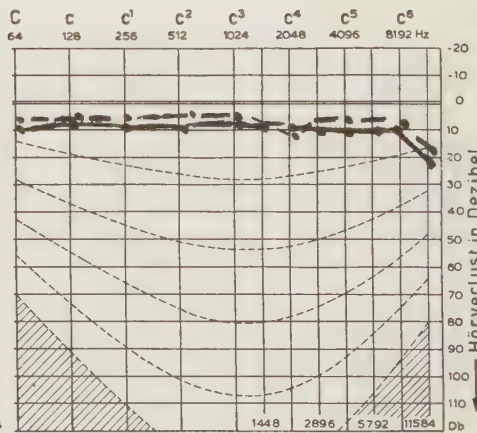
Linkes Ohr

56.73



10' 2.73 Scherer

Rechtes Ohr

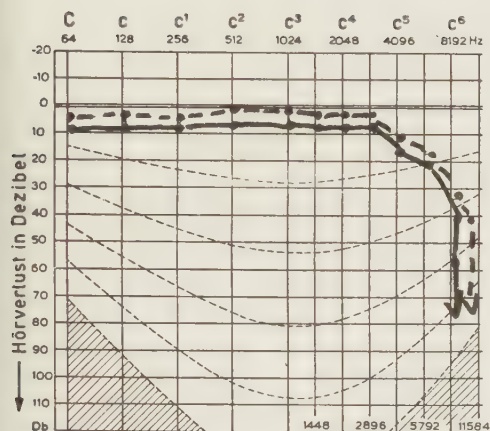


Linkes Ohr

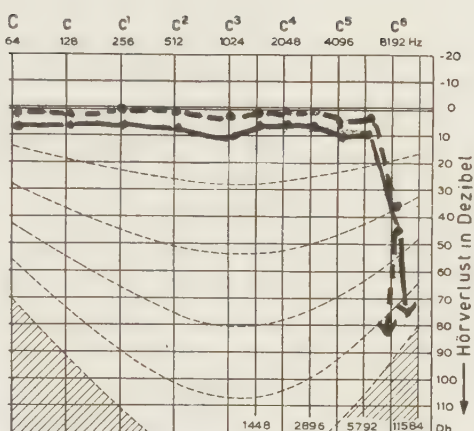
Pat.8

-45-

125.73

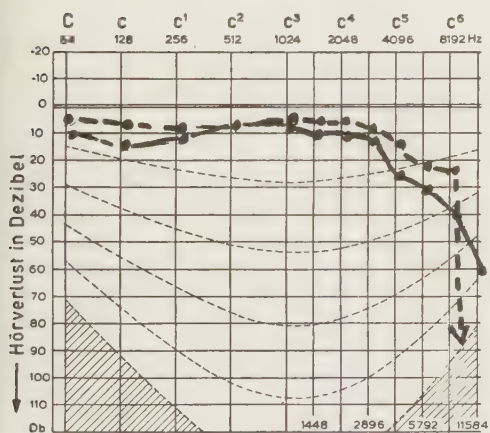


Rechtes Ohr

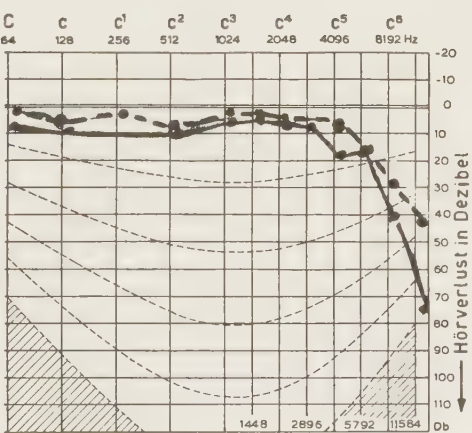


Linkes Ohr

256.73



Rechtes Ohr



Linkes Ohr

9. Ergebnisse der Elektrocardiographie :
Kontrollableitungen im Anschluß an die
Sisomicinbehandlung zeigten bei allen
dreißig Patienten keine nennenswerten
Veränderungen im Vergleich zu den prä-
operativ durchgeführten EKG's.
Pathalogische Herztätigkeiten und Er-
regungsabläufe, die auf die Verabreichung
des erwähnten Aminoglycosids zurück-
zuführen wären, wurden nicht gefunden.

II. Mikrobiologische Untersuchungen

Die Konzentrationsbestimmungen in Serum
und Urin wurden nach " Standard Procedure
for the Microbiological Assay of
SCHBAY 13475 in Serum " und " Standard
Procedure for the Mitrobiological Assay
of SCHBAY 13475 Substance, Pharma-
ceutical Dosage Forms and Urine " durch-
geführt.

Die nächsten Tabellen geben Aufschluß
über die Serum-Konzentrationen

In dieser Tabelle sind die Mittelwerte der Serumkonzentrationen aller Patienten der verschiedenen Dosisgruppen an den einzelnen Tagen wiedergegeben.

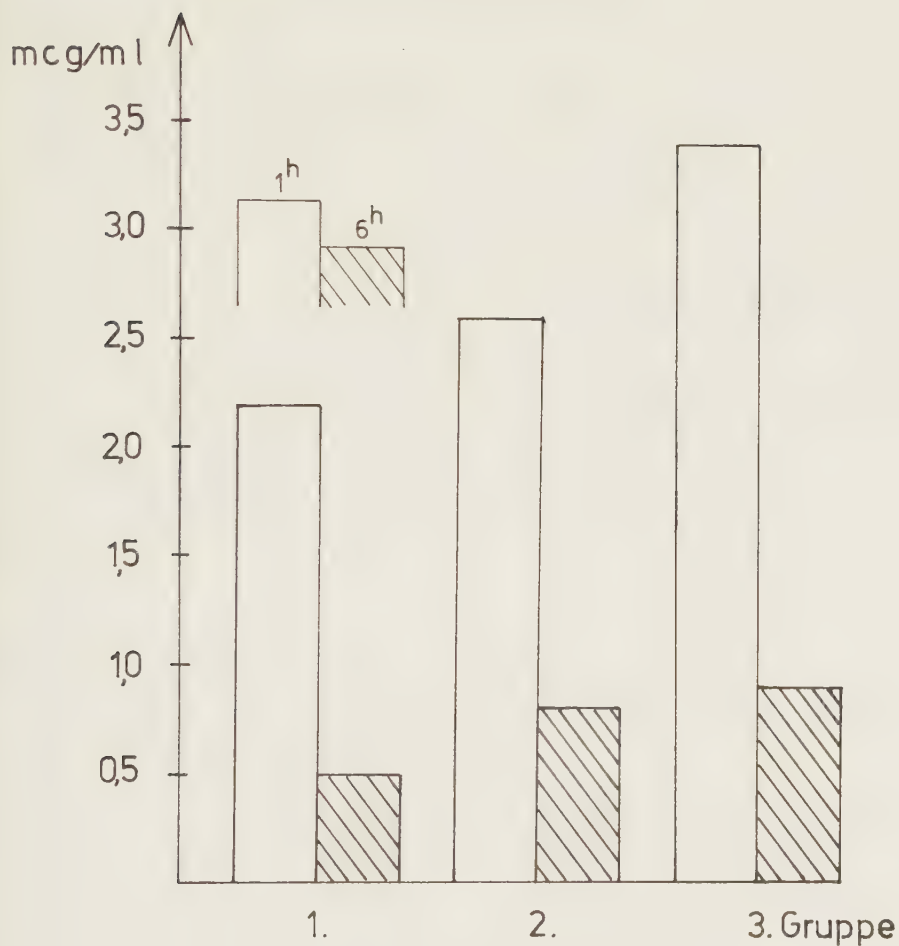
Tage	Dosisgruppe I		Dosisgruppe II		Dosisgruppe III	
	Pat. 1- 10		Pat. 11-20		Pat. 21 -30	
	1h	6h	1 h	6h	1h	6h
=====						
1	2,1	0,5	2,5	0,7	2,8	0,7
2	2,2	0,5	2,8	0,8	3,3	1,1
3	2,2	0,5	2,3	0,7	3,4	0,8
4	2,2	0,5	2,8	0,8	3,0	0,8
5	2,2	0,5	3,0	0,8	3,2	1,0
6	2,4	0,5	0,6	0,8	3,4	0,9
7	2,4	0,5	2,6	0,8	3,7	1,1

Aus dieser Tabelle sind die Mittelwerte der Serumkonzentrationen der einzelnen Patienten über den Gesamtzeitraum von 7 Tagen der verschiedenen Dosisgruppen aufgeführt.

Die Angaben erfolgen in mcg/ml

Dosisgruppe I 0,5 mg/kg			Dosisgruppe II 0,75 mg/kg			Dosisgruppe III 1,0 mg/kg		
Pat.			Pat.			Pat.		
Nr.	1h	6h	Nr.	1h	6h	Nr.	1h	6h
1	2,6	0,5	11	2,6	0,8	21	3,7	0,9
2	2,0	0,4	12	2,8	1,0	22	2,9	0,8
3	2,1	0,3	13	2,0	0,4	23	3,4	0,5
4	2,1	0,6	14	3,3	0,7	24	3,2	0,8
5	2,7	0,5	15	2,8	0,9	25	3,3	1,0
6	2,6	0,5	16	3,0	0,8	26	3,2	1,2
7	1,8	0,4	17	2,5	0,8	27	3,2	1,2
8	2,3	0,6	18	2,5	0,9	28	3,5	1,0
9	2,1	0,8	19	2,3	0,5	29	3,5	1,0
10	1,8	0,4	20	2,5	0,7	30	3,3	0,6
X	2,2	0,5	X	2,6	0,8	X	3,3	0,9

Abb.: 4



Serumkonzentrationen nach einer und sechs Stunden
bei den drei Gruppen (Mittelwerte)

Legende zu den beiden letzten Tabellen :

Dosisgruppe I:

Die Werte von Pat. 5, 6. Tag 1h, von Pat. 8 3., 5., 7. Tag 1h und von Pat. 10, 3.5. 6.Tag, 1 h sowie die entsprechenden 6 h -Werte wurden bei dieser Aufstellung nicht berücksichtigt.

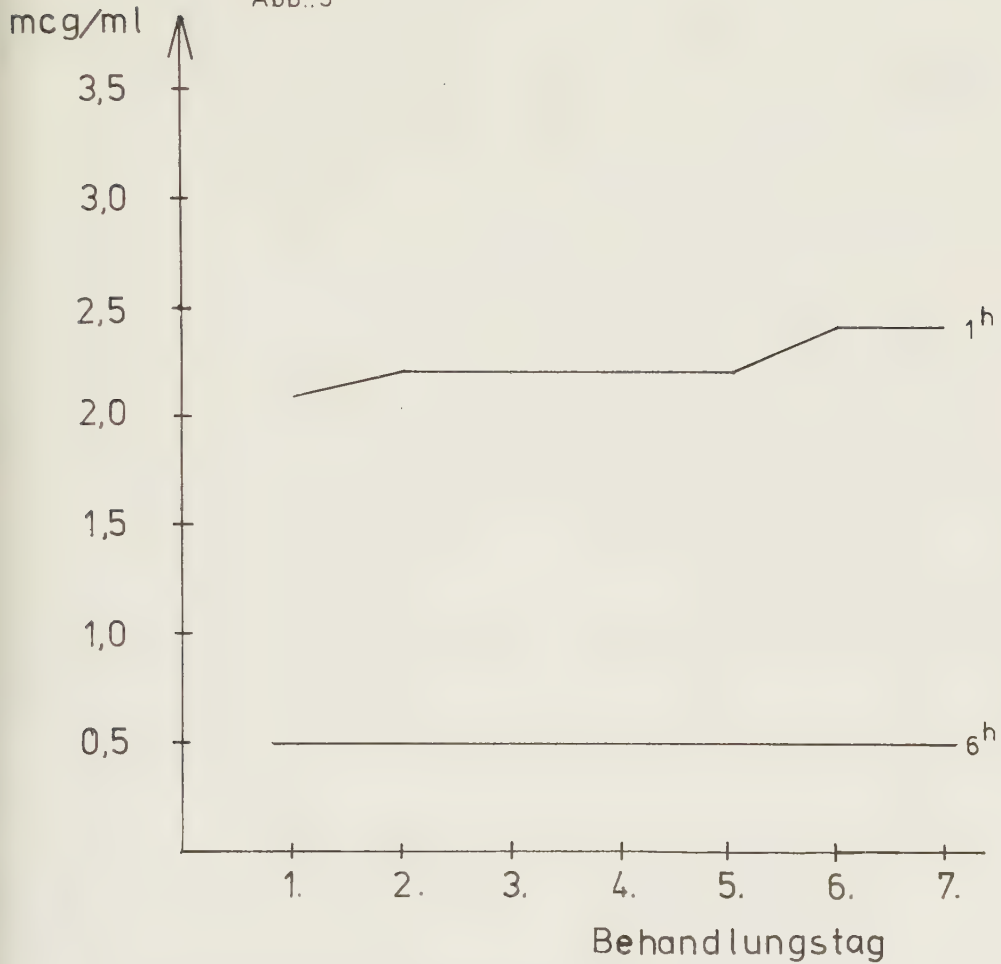
Dosisgruppe II:

Die Werte von Pat. 11,2.Tag ,1h, von Pat. 12 7. Tag 1 h, von Pat. 13, 7. Tag 1h, von Pat. 14, 3. Tag 1h, von Pat. 15 2. und 5. Tag 1h, von Pat. 19 4. und 7.Tag 1h,und von Pat. 20 7. Tag 1h sowie die entsprechenden 6h-Werte wurden bei dieser Aufstellung nicht berücksichtigt.

Dosisgruppe III:

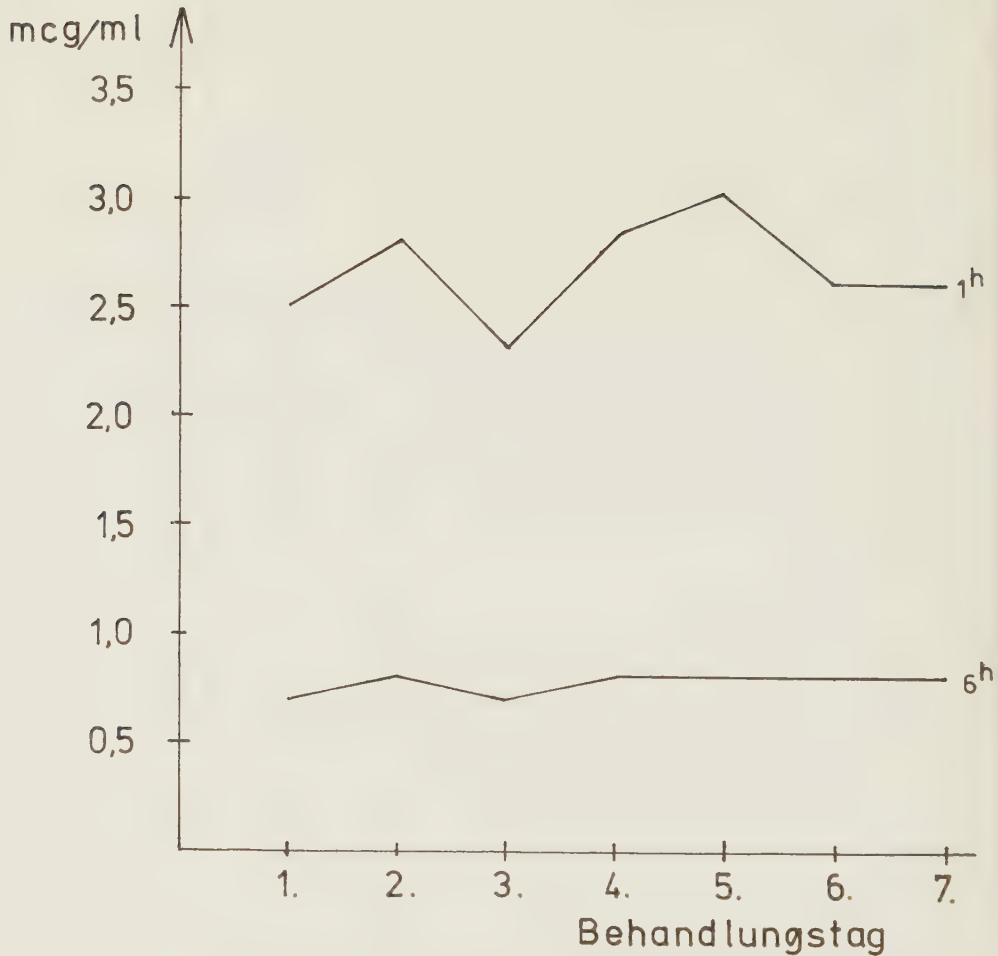
Die Werte von Pat. 22, 2. 3.und 5. Tag 1h, von Pat. 23 2.und 4. Tag, von Pat. 25 3. und 5. Tag 1h, von Pat. 28, 4. Tag 1 h und von Pat. 30 5. Tag 1 h sowie die entsprechenden 6h-Werte wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Abb.:5



Mittlere Serumkonzentration von Sisomicin nach
i.m.-Applikation (0,50 mg/kg KG) 1 Std. und 6 Std.
nach der ersten der drei täglichen Injektionen an
jedem der sieben Behandlungstage.

Abb.: 6



Mittlere Serumkonzentration von Sisomicin nach
i.m.-Applikation (0,75 mg/kg KG) 1 Std. und 6 Std.
nach der ersten der drei täglichen Injektionen an
jedem der sieben Behandlungstage.



Mittlere Serumkonzentration von Sisomicin nach
i.m.-Applikation (1,0 mg/kg KG) 1 Std. und 6 Std.
nach der ersten der drei täglichen Injektionen an
jedem der sieben Behandlungstage.

Beurteilung:

Nach mehrmaliger Applikation von 0,75 mg/kg KG und 1,0 mg/kg KG wurden erwartungsgemäß höhere Serumkonzentrationen als nach mehrmaliger Applikation von 0,5 mg/kg KG gefunden. Dies trifft sowohl nach einer und sechs Stunden zu.

Diese Werte, als Mittelwerte in den beiden letzten Tabellen zu ersehen, stehen in guter Relation zueinander. Eine Kumulation des Präparates im Serum der Patienten wurde nicht gefunden, obgleich in der Dosisgruppe III ein leichter Anstieg in den Konzentrationen vom 1. bis 7. Tag nach einer und sechs Stunden vorhanden war. Bei den Dosisgruppen I und II wurde diese Beobachtung nicht gemacht.

Die Nichtberücksichtigung einzelner Werte (siehe Legende) wurde vorgenommen, da diese Werte unmöglich der Realität entsprechen konnten. Als Beispiel sei der 7. Tag bei Pat. 12 genannt, wo nach 1 Std. eine Konzentration von 0,3 mcg/ml und nach 6 Std. eine Konzentration von 0,9 mcg/ml gemessen wurde. Rückfragen bei den Schwestern, die die i.m.-Injektionen ausgeführt hatten, erbrachten keine eindeutige Klarheit. Als Erklärung kann jedoch eine nicht exakte Ausführung der Versuchsanordnung angenommen werden.

2. Urin:

Prozentuale Angaben über die Gesamtausscheidung im Urin über den vollen Zeitraum von 7 Tagen können nicht gemacht werden, da die Urine nur am 1., 3. und 6. Behandlungstag und da zum Teil nur unvollständig gesammelt wurden.

Die in mg angegebene Gesamtausscheidung lag in den sich darbietenden Streuungen früher durchgeführter Studien. (4, 7,)

Nach dem 1. Tag, wo eine prozentuale Beurteilung möglich ist, wurden etwa 50 % über die Nieren ausgeschieden.

Urinausscheidung nach Tagesdosis von 1,5 mg /kg KG bei Pat. 1 -10

Tag	Sammel- periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0-8	6,8	-	4,2	-	-	-	-	9,0	4,1	-
	8-16	19,3	14,6	17,2	21,4	-	36,1	44,9	10,2	22,5	27,0
	16-24	43,5	-	-	4,5	24,0	46,0	19,7	8,4	1,6	47,0
	insgesamt	69,6	14,6	22,1	25,9	24,0	82,1	64,6	27,6	28,2	74,0
3	0-8	-	29,6	24,0	59,8	28,3	53,9	29,6	21,2	11,7	7,8
	8-16	64,0	70,8	5,2	-	-	11,6	22,9	11,1	7,5	13,3
	16-24	-	-	-	-	-	41,1	15,8	38,2	20,9	17,5
	insgesamt	64,0	100,4	29,2	59,8	28,3	106,6	68,3	70,5	39,8	38,6
6	0-8	kein	-	kein	77,8	9,6	27,4	40,8	23,9	16,0	13,0
	8-16	-	-	-	82,3	16,0	-	-	-	-	-
	16-24	Urin	80,9	Urin	49,1	3,5	21,2	18,0	27,9	-	16,3
	insgesamt	80,9	80,9	209,2	209,2	29,1	48,6	58,8	51,8	16,0	29,3

Die Patienten 4 und 7 zeigten im Leerurin antibakterielle Hemmung.

Urinausscheidung nach Tagesdosis von 2,25 mg/kg KG bei Pat. 11- 20

Tag	Sammel- periode	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	0- 8	9,7	7,9	2,4	49,1	122,1	-	14,3	6,3	48,6	5,5
	8-16	-	12,6	4,8	23,1	-	46,4	53,6	6,2	17,8	-
	16-24	39,5	52,7	56,0	21,6	-	-	-	3,6	19,2	50,0
	insgesamt	49,2	73,2	63,2	92,8	122,1	46,4	67,9	16,1	85,6	55,5
3	0- 8	-	-	16,5	30,8	54,9	-	-	14,4	-	51,7
	8-16	26,0	58,9	66,0	17,7	39,0	72,6	-	19,5	56,8	20,5
	16-24	-	-	36,0	39,4	114,4	47,0	-	13,8	42,7	41,2
	insgesamt	26,0	58,9	118,5	87,9	208,3	119,6	-	47,7	99,5	113,4
6	0- 8	48,3	49,8	40,0	78,2	-	keine	-	27,2	57,7	-
	8-16	82,7	-	-	61,2	125,4	74,1	-	14,9	-	54,6
	16-24	-	50,0	20,1	-	87,8	59,7	-	-	57,0	35,2
	insgesamt	131,0	99,8	60,1	139,4	212,8	-	-	42,1	114,7	89,8

Die Patienten 12 und 16 zeigten im Leerurin antibakterielle Hemmung
Bei Patient 17 wurde die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Urinausscheidung nach Tagesdosis von 3,0 mg/kg KG bei Pat. 21-30

Tag	Sammel- periode	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	o- 8	-	31,0	9,5	30,1	14,0	25,7	-	24,3	41,9	34,7
	8-16	27,2	25,0	59,4	19,6	26,3	-	29,7	22,8	65,5	5,0
	16-24	-	42,5	3,4	23,5	35,1	-	-	27,5	-	502,2
	insgesamt	27,2	98,5	72,3	73,2	75,4	25,7	29,7	74,6	101,4	541,9
3	o- 8	54,3	13,5	-	41,3	73,4	67,0	53,4	kein	-	-
	8-16	33,1	75,4	18,1	20,4	44,4	27,1	42,9	66,0	keine	95,5
	16-24	37,0	48,0	38,1	38,9	42,6	41,8	45,0	Urin	Best.	103,9
	insgesamt	124,4	136,9	56,2	100,6	160,4	135,9	141,3			199,4
6	o- 8	60,8	54,0	kein	29,9	17,6	33,0	41,3	63,4	-	38,6
	8-16	27,0	33,0		28,5	37,1	-	26,2	9,8	-	-
	16-24	8,9	58,3	Urin	37,4	112,6	43,7	47,1	32,3	18,0	47,2
	insgesamt	96,7	145,3		95,8	167,3	76,7	114,6	105,5	18,0	85,8

Die Patienten 21, 23 und 24 zeigten im Leerurin antibakterielle Hemmung.

D i s k u s s i o n

=====

Die Studie wurde im Anschluß an chirurgische Eingriffe bei 17 Männern und 13 Frauen durchgeführt, die alle im Alter von 21 bis 67 Jahren waren. Körpergröße und Körpergewicht wiesen keine Extremwerte auf.

Die Patienten 1 bis 10 erhielten 8-stündlich je eine intramuskuläre Injektion in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KG ; bei Patient 11-20 betrug die Einzeldosis 0,75 mg/kg KG und bei Patient 21 bis 30 1,0 mg/kg KG.

Die allgemeine Verträglichkeit war sehr gut. Allergische Reaktionen traten mit Ausnahme von einem Patienten - er hatte, wie später in der Dermatologischen Klinik ermittelt worden war, eine Gentamicin -Allergie - nicht auf. Die lokale Verträglichkeit war ebenfalls sehr gut.

Die Vestibularisfunktion wurde jeweils eine Stunde nach der Morgeninjektion geprüft. Nystagmus konnte bei keinem der dreißig Patienten festgestellt werden.

Kurzzeitiges Schwindelgefühl, bzw. Ohrensausen wurde von drei , bzw. zwei Patienten angegeben. Diese Beschwerden dürften nicht mit der Sisomicin- Behandlung in Zusammenhang stehen.

Ihre Ursachen könnten vielmehr, da die Klagen am ersten und zweiten postoperativen Tag vorgebracht worden waren, als Operationsnachwirkungen zu sehen sein. Andere subjektive Beschwerden wurden nicht geäußert.

Blutdruck und Puls wiesen Schwankungen auf, wie sie postoperativ häufig beobachtet werden.

Die axillar gemessenen Körpertemperaturen zeigten keine besonders auffälligen Werte. Haemoglobin, Haematokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild, Blutzucker, alkalische Phosphatase, die Transaminasen SGOT und SGPT, Gesamt-Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff.-N, Kalium und Natrium lagen in Bereichen, die postoperativ als normal anzusehen sind. In einigen Fällen wurde eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase, der Transaminasen sowie des Gesamt-Bilirubins festgestellt. Diese kurzzeitig über die Normwerte hinausgehenden Ergebnisse dürften mit den durchgeführten Operationen beziehungsweise Grunderkrankungen in Zusammenhang stehen. Als Folge der Sisomicin-Behandlung können diese Laborwerte jedoch nicht gesehen werden.

Vorübergehende Hörschwankungen bei der orientierenden Hörprüfung, die bei einigen Patienten beobachtet wurden, dürften mit dem täglich wechselnden, subjektiven Allgemeinzustand konform gehen.

Der lediglich bei einem Patienten im Kontrollaudiogramm festgestellte Hörverlust (10 Db bei 2000 Hz) ist u.U. darauf zurückzuführen, daß dieser Patient zusätzlich zum Sisomicin noch 2x80 mg Sulmycin erhalten hatte. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß dieser Hörverlust jedoch mit der Sisomicin-Behandlung ursächlich in Zusammenhang gebracht werden kann. Eine eindeutige und beweisende Erklärung für diese Hörverminderung gibt es leider nicht.

Die gefundenen Serumkonzentrationen bei einer Applikation von 0,5 mg/kg KG stimmen mit den Werten früherer pharmakokinetischer Studien überein (4 , 7).

Bei einer Applikation von 0,75 bzw. 1,0 mg/kg KG konnten erwartungsgemäß höhere Serumspiegel als bei einer Applikation von 0,5 mg /kg KG erreicht werden. Eine Kumulation von Sisomicin im Serum wurde in keinem Fall beobachtet.

Prozentuale Angaben über die Gesamtausscheidung im Urin während des gesamten Zeitraumes von 7 Tagen können nicht gemacht werden, da die Urine nur am 1., 3. und 6. Behandlungstag und auch da nur unvollständig gesammelt wurden.

Die in mg angegebene Gesamtausscheidung (siehe Tabelle Seite 55 bis 57) liegt in den sich ebenfalls darbietenden Streuungen früherer pharmakokinetischer Studien (4 , 7)

Die Urinausscheidung innerhalb der ersten 24 Stunden lag im Mittel bei 50 %.

Zu Komplikationen von seiten der Niere ist es nie gekommen. Hinsichtlich der Lunge kann gesagt werden, daß postoperativ lediglich bei einem Patienten der Gruppe I (Dosis 0,5 mg/kg/KG eine Bronchopneumonie auftrat. Es liegt die Vermutung nahe, daß in diesem Fall die Dosierung zu niedrig war.

In dieser Studie wurden dreißig Patienten erfaßt. Je geringer die Zahl der Patienten, desto geringer ist auch die Zahl der einzelnen Untersuchungsergebnisse. Dies hat wiederum zur Folge, daß Ungenauigkeiten in der statistischen Auswertung auftreten können. Ebenso bringt der Ausfall mehrerer Laborwerte oder mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse die Gefahr mit sich, keine genauen prozentualen Angaben und somit keinerlei statistisch verwertbare Ergebnisse zu bekommen.

Da die Schwierigkeiten, die Studie exakt und lückenlos durchzuführen, auch darin lagen, daß die Patienten auf verschiedene Stationen verteilt lagen, sollte man bei der Durchführung weiterer Studien z. B. bei Patienten mit Ausscheidungsstörungen oder bei Kindern darauf achten, daß das Patientengut möglichst auf eine Station beschränkt bleibt.

F Z u s a m m e n f a s s u n g

=====

Sisomicin, ein neues Aminoglycosid-Antibiotikum, wurde dreißig Patienten ab dem ersten postoperativen Tag sieben Tage lang intramuskulär verabreicht.

Die Gruppe I - sie bestand aus 10 Patienten - bekam im Abstand von 8 Stunden jeweils 0,5 mg/kg KG i.m. appliziert.

Bei Gruppe II betrug die Einzeldosis 0,75 mg/kg KG und bei der III. Gruppe 1,0 mg/kg KG.

Die Verträglichkeit sämtlicher Sisomicin-Injektionen war sehr gut. Kein Patient klagte über subjektive Beschwerden. Zu lokalen Reaktionen kam es nie.

Lediglich bei einem Patienten (Pat. 17) trat am dritten postoperativen Tag eine allergische Hautreaktion auf. Die Behandlung mit Sisomicin wurde daraufhin eingestellt. Später in der Dermatologischen Klinik durchgeführte Spezialuntersuchungen ergaben bei diesem Patienten eine Gentamicin-Allergie.

Die Vestibularisfunktion wurde täglich durch Nystagmus- und orientierende Hörprüfung kontrolliert. Nystagmus konnte bei keinem Patienten festgestellt werden.

Kurzzeitiges Schwindelgefühl und Ohrensausen gaben an den beiden ersten postoperativen Tagen drei bzw. zwei Patienten an. Diese Beschwerden dürften jedoch orthostatischer Natur sein.

Die Audiogramme nach Abschluß der Behandlung zeigten bei 29 der 30 Patienten gegenüber den präoperativ durchgeführten Atlasaudiogrammen keine Hörverschlechterung. Lediglich bei Patient 17 war eine Hörverminderung von 10 Db bei 2000 Hz registriert worden.

Blutdruck, Puls und Körpertemperatur, die ständig kontrolliert wurden, ließen keinerlei Besonderheiten erkennen, die mit der Sisomicin-Behandlung in Zusammenhang stehen könnten. Zum Schock oder anderen Kreislaufreaktionen kam es nie.

Die EKG ließen keinen Einfluß der Prüfsubstanz erkennen.

Komplikationen von Seiten der Nieren wurden nicht beobachtet. Einmal (Pat. 1) wurde am vierten postoperativen Tag eine Bronchopneumonie diagnostiziert. Die Dosierung von Sisomicin war in diesem Fall (0,5 mg/kg KG) offensichtlich zu gering.

Die mikrobiologischen Untersuchungen zeigten nach mehrmaliger Applikation von 0,75 bzw. 1,0 mg/kg KG erwartungsgemäß höhere Serumkonzentrationen. als nach mehrmaliger Applikationen von 0,5 mg/kg KG . Dies trat sowohl nach einer als auch nach sechs Stunden zu.

Nach mehrmaliger intramuskulärer Applikation von 0,5 mg/kg KG Sisomicin lagen die Mittelwerte der Serum-Konzentrationen nach einer Stunde bei 2,2 mcg/ml bzw. nach sechs Stunden bei 0,5 mcg/ml.

Bei einer Dosierung von 0,75 mg/kg KG betrugen die Mittelwerte 2,6, bzw. 0,8 mcg/ml:

Bei einer Dosierung von 1,0 mg/kg KG 3,3, bzw. 0,9 mcg/ml. Eine Kumulation von Sisomicin im Serum konnte in keinem Fall gefunden werden.

Die Urinausscheidung innerhalb der ersten 24 Stunden lag im Mittel bei 50 %.

G L i t e r a t u r

=====

- (1) Weinstein, M. J. Antibiotic 6640 : A new
 J.A.Marquez, micromonospora- produced
 R. T. Testa, aminoglycoside -antibiotic,
 G. H. Wagman, J. Antibiotics (Tokyo) 23,
 E. M. Oden (1970) 551 -554
 J. A. Waitz
- (2) Waitz J. A. Antibiotic 6640 : Biological
 E. L. Moss Jr. studies with antibiotic 6640,
 E. M. Oden a new broad -spectrum amin-
 M. J. Weinstein glycoside - antibiotic,
 J. Antibiotics (Tokyo) 23,
 (1970) 559 -565
- (3) Crowe C.C., Sisomicin: Evaluation in vitro
 E. Sanders and comparison with Gentamicin
 and Tobramycin :
 Antimicrobial Agents and
 Chemotherapie,
 24 - 28 (Jan. 1973)
- (4) Kriener W.F. Untersuchungen zur klinischen
 Verträglichkeit und Pharmako-
 kinetik eines neuen Aminogly-
 cosid-Antibiotikums (Sisomicin)
 Universität München 1975

- (5) Waitz J. A.,
E.L. Moss Jr,
C.G.Drube
M.J. Weinstein
Comparative Activity of
Sisomicin, Gentamicin,
Kanamycin and Tobramycin:
Antimicrobial Agents and
Chemotherapy ,
American Society for Micro-
biology
431 - 437 (Dez. 1972)
- (6) Schassan H.-H
Die antimikrobielle Wirksam-
keit von Sisomicin:
Institut für Medizinische Mikro-
biologie und Immunologie. Uni-
versitätskrankenhaus Eppendorf
Hamburg, Okt. 1975
- (7) Gruenwaldt G.
M. Scheer
Untersuchungen zur Kinetik und
Verträglichkeit am Menschen
(Studie 3)
Bayer AG, Klinische Forschung
Pharmabericht Febr. 1973

Lebenslauf

Am 23.3.1944 wurde ich als zweites Kind des Dipl.-Kaufmanns Wilhelm Grüßer und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Oberle in Villingen/Schwarzwald geboren.

1950 bis 1955 Besuch der Volksschule an der Fürstenrieder-Straße, München

1956 bis 1960 Besuch des humanistischen Gymnasiums Landshut

1960 bis 1966 Besuch des Wittelsbacher Gymnasiums München

1966 bis 1968 Apothekenpraktikant

WS 68/69 Beginn des Medizinstudiums an der Universität München

Frühjahr 1975 Staatsexamen an der Universität München

Oktober 1975 bis Mai 1976 Medizinalassistent auf der chir. Abteilung des Kreiskrankenhauses Altötting

Juni 1976 bis Oktober 1976 Medizinalassistent auf der internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Simbach/Inn

Seit Dezember 1976 Assistent an der Unfallchirurgie des Hauptkrankenhauses Deggendorf



